

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-179572

(43)Date of publication of application : 26.06.2002

(51)Int.Cl.

A61K 31/535
A61K 9/08
A61P 27/02
A61P 37/00
A61P 43/00
C07D265/04
C07D265/10
// C07M 7:00

(21)Application number : 2001-295494

(71)Applicant : NIKKEN CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 27.09.2001

(72)Inventor : YAMANA KENSHIRO
SUZUKI NAOMI
TAKAHAMA AKANE
INE SHINJI

(30)Priority

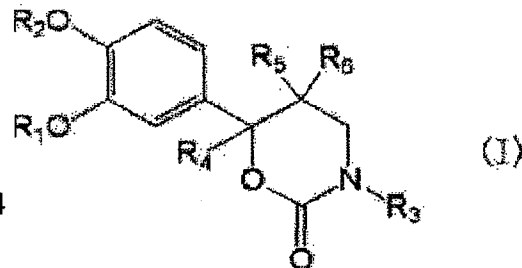
Priority number : 2000307098 Priority date : 06.10.2000 Priority country : JP

(54) THERAPEUTIC AGENT FOR ALLERGIC OPHTHALMOPATHY

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new therapeutic agent for allergic ophthalmopathy effective in treating allergic conjunctivitis, spring catarrh, vernal conjunctivitis, etc.

SOLUTION: This therapeutic agent for the allergic ophthalmopathy comprises a 6-phenyltetrahydro-1,3-oxazin-2-one derivative represented by general formula (I) [wherein, R₁ denotes a 1-8C alkyl group or the like which may have a substituent group; R₂ denotes a 1-4C alkyl group; R₃ denotes hydrogen atom, a 1-5C alkyl group or the like which may have a substituent group; R₄ denotes hydrogen atom, a 1-6C alkyl group or the like which may have a substituent group; and R₅ and R₆ denote each independently hydrogen atom, a 1-5C alkyl group or the like which may have a substituent group].



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-179572

(P2002-179572A)

(43) 公開日 平成14年6月26日 (2002.6.26)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/535		A 6 1 K 31/535	4 C 0 5 6
9/08		9/08	4 C 0 7 6
A 6 1 P 27/02		A 6 1 P 27/02	4 C 0 8 6
37/00		37/00	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 11 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-295494(P2001-295494)

(22) 出願日 平成13年9月27日(2001.9.27)

(31) 優先権主張番号 特願2000-307098(P2000-307098)

(32) 優先日 平成12年10月6日(2000.10.6)

(33) 優先権主張国 日本(J P)

(71) 出願人 000226404
日研化学株式会社
東京都中央区築地5丁目4番14号

(72) 発明者 山名 研司郎
埼玉県さいたま市北袋町1丁目346番地
日研化学株式会社大宮研究所内

(72) 発明者 鈴木 直美
埼玉県さいたま市北袋町1丁目346番地
日研化学株式会社大宮研究所内

(72) 発明者 ▲高▼▲濱▼ あかね
埼玉県さいたま市北袋町1丁目346番地
日研化学株式会社大宮研究所内

最終頁に続く

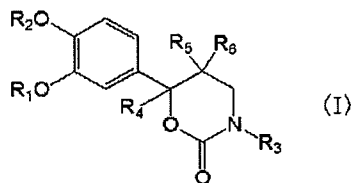
(54) 【発明の名称】 アレルギー性眼疾患治療剤

(57) 【要約】

【課題】 アレルギー性眼疾患治療剤の提供。

【解決手段】 下記一般式 (I)

【化1】

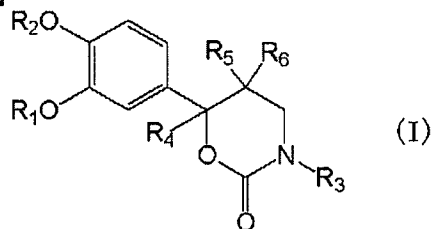


〔上記式中、R₁は置換基を有してもよいC₁～C₈のアルキル基等を表し、R₂はC₁～C₄のアルキル基を表し、R₃は水素原子、置換基を有していてもよいC₁～C₅のアルキル基等を表し、R₄は水素原子、置換基を有してもよいC₁～C₆のアルキル基等を表し、R₅およびR₆はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC₁～C₅のアルキル基等を表す。〕で表される6-フェニルテトラヒドロ-1,3-オキサジン-2-オン誘導体を含有するアレルギー性眼疾患治療剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式 (I)

【化1】



〔上記式中、R₁は置換基を有していてもよいC₁～C₈のアルキル基；置換基を有していてもよいC₃～C₇のシクロアルキル基；置換基を有していてもよい、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有する複素環基；又はインダニル基を表し、R₂はC₁～C₄のアルキル基を表し、R₃は水素原子；置換基を有していてもよいC₁～C₅のアルキル基；置換基を有していてもよいC₃～C₇のシクロアルキル基；置換基を有していてもよいアリール基；置換基を有していてもよい、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有する芳香族複素環基；又はアシル基を表し、R₄は水素原子；置換基を有していてもよいC₁～C₆のアルキル基；置換基を有していてもよいアリール基；又は置換基を有していてもよい、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有する芳香族複素環基を表し、R₅及びR₆はそれぞれ独立して水素原子；置換基を有していてもよいC₁～C₅のアルキル基；置換基を有していてもよいC₃～C₇のシクロアルキル基；置換基を有していてもよいアリール基；又は置換基を有していてもよい、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有する芳香族複素環基を表す。〕で表される6-フェニルテトラヒドロ-1,3-オキサジン-2-オン誘導体、その光学異性体、もしくはそれらの薬理学上許容される塩、又はこれらの水和物もしくは溶媒和物を含有してなることを特徴とするアレルギー性眼疾患治療剤。

【請求項2】 R₁が置換基を有していてもよいC₁～C₆のアルキル基、置換基を有していてもよいC₄～C₈のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有する複素環基、又はインダニル基を表し、R₂がメチル基を表し、R₃が水素原子；C₁～C₄のアルキル基；アリール基、芳香族複素環基、又はエトキシカルボニル基のいずれかを置換基として有するC₁～C₃のアルキル基；置換基を有していてもよいアリール基；酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有する芳香族複素環基；又はアシル基を表し、R₄が水素原子；C₁～C₄のアルキル基；置換基を有していてもよいアリール基；又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた

1個以上のヘテロ原子を含有する芳香族複素環基を表し、R₅及びR₆がそれぞれ独立して水素原子；置換基を有していてもよいC₁～C₅のアルキル基；置換基を有していてもよいC₃～C₇のシクロアルキル基；置換基を有していてもよい、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有する芳香族複素環基；又は置換基を有していてもよいアリール基であることを特徴とする請求項1に記載の6-フェニルテトラヒドロ-1,3-オキサジン-2-オン誘導体、その光学異性体、もしくはそれらの薬理学上許容される塩、又はこれらの水和物もしくは溶媒和物のいずれかの化合物を含有するアレルギー性眼疾患治療剤。

【請求項3】 6-フェニルテトラヒドロ-1,3-オキサジン-2-オン誘導体が6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3,6-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-エチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-エチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-6-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、3,6-ジメチル-6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3,6-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-(3-シクロペンチルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-(3-シクロペンチルメチルオキシ-

4-メトキシフェニル)-3-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、(-)-6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-6-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、又は(+)-6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-6-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、である請求項1に記載のアレルギー性眼疾患治療剤。

【請求項4】 アレルギー性眼疾患がアレルギー性結膜炎であることを特徴とする請求項1～請求項3に記載のアレルギー性眼疾患治療剤。

【請求項5】 投与剤形が局所投与剤である請求項1～請求項4に記載のアレルギー性眼疾患治療剤。

【請求項6】 投与剤形が点眼剤である請求項5に記載のアレルギー性眼疾患治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アレルギー性結膜炎、春季カタル、春季角結膜炎などの治療に有効な新規なアレルギー性眼疾患治療薬に関するものである。さらに詳しくは、ホスホジエステラーゼ(PDE)IV(以下本明細書において「PDE IV」と略す場合がある)阻害作用を有する6-フェニルテトラヒドロ-1, 3-オキサジン-2-オン誘導体、その光学異性体、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩、又はこれらの水和物もしくは溶媒和物のいずれかの化合物を含有するアレルギー性眼疾患治療薬に関するものである。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】アレルギー性結膜炎は花粉、ハウスダスト等の抗原が結膜上のマスト細胞に抗体(IgE)を介して結合することによって発症する。抗原によって活性化されたマスト細胞は、ヒスタミン等のケミカルメディエーターを遊離することによって、結膜の充血、血管透過性の亢進、白血球(好酸球、好中球)の遊走を惹起し、重症の場合には組織の障害に至る(Abelson, M.B. et al. Surv Ophthalmol 38, p.115-132, 1993)。

【0003】このアレルギー性結膜炎の治療には、遊離されたヒスタミンの働きを抑える抗ヒスタミン薬、ヒスタミン等のケミカルメディエーター遊離を抑えるクロモグリク酸ナトリウム、副腎皮質ステロイド等が用いられてきた。しかし抗ヒスタミン薬及びクロモグリク酸ナトリウムには遊走した好中球及び好酸球の活性化を抑制する作用は期待できず、更に副腎皮質ステロイドには緑内障、白内障、感染などの副作用を起こす危険性があるため、使用の制限がある(Friedlaender M. H. Ann Allergy Asthma & Immunol. 75, p.212-222, 1995)。これらの背景から、明確な抗炎症作用を有する非ステロイド性アレルギー性結膜炎治療薬の開発が望まれていた。

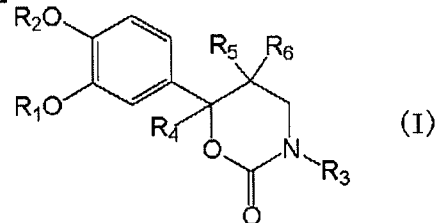
【0004】

【課題を解決するための手段】近年になって好中球、好酸球、マスト細胞等の炎症性細胞の活性が、細胞内のセカンドメッセンジャーであるcyclic Adenosin Monophosphate(cAMP)によって制御されていることが明らかにされた(Bourne H. R. et al, Science, 184, p.19-28, 1974)。このことから、細胞内cAMP濃度を上昇させる薬剤が炎症を抑制することが考えられ、現在も盛んに研究が行われている。ホスホジエステラーゼ(PDE)IV阻害剤もその一つで、炎症性細胞に比較的多いcAMP分解酵素であるPDE IVを阻害して細胞内cAMP濃度を高めることによって炎症性細胞の活性化を抑制し、抗炎症作用を発現することが期待されている(Torphy, T. J. et al, Drug News Perspect, 6, p.203-214, 1993, Torphy T. J. and Undem B. J. Thorax 46, p.512-523, 1991)。

【0005】PDE IV阻害剤の多くは、喘息、アトピー性皮膚炎、リウマチ等のアレルギー性疾患を適応とした開発が進められており、一部の化合物にはアレルギー性結膜炎モデルを用いた報告もされている(Revel, L. et al, Eur J Pharmacol. 229, p.45-53, 1992, Newsholme, S. J. and Schwartz, L. Inflammation 17, p.25-31, 1993)。本発明者らは、PDE IV阻害作用を有する6-フェニルテトラヒドロ-1, 3-オキサジン-2-オン誘導体がアレルギー性眼疾患を改善することを見出し、本発明を完成するに至った。即ち、本発明の要旨は、下記一般式(I)

【0006】

【化2】



【0007】〔上記式中、R₁は置換基を有していてもよいC₁～C₈のアルキル基；置換基を有していてもよいC₃～C₇のシクロアルキル基；置換基を有していてもよい、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有する複素環基；又はインダニル基を表し、R₂はC₁～C₄のアルキル基を表し、R₃は水素原子；置換基を有していてもよいC₁～C₈のアルキル基；置換基を有していてもよいC₃～C₇のシクロアルキル基；置換基を有していてもよいアリール基；置換基を有していてもよい、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有する芳香族複素環基；又はアシル基を表し、R₄は水素原子；置換基を有していてもよいC₁～C₈のアルキル基；置換基を有していてもよいアリール基；又は置換基を有していてもよい、酸素原子、窒素原子及び硫

黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有する芳香族複素環基を表し、 R_5 及び R_6 はそれぞれ独立して水素原子；置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基；置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基；置換基を有していてもよいアリール基；又は置換基を有していてもよい、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有する芳香族複素環基を表す。〕で表される6-フェニルテトラヒドロ-1, 3-オキサジノン-2-オン誘導体、その光学異性体、もしくはそれらの薬理學上許容される塩、又はこれらの水和物もしくは溶媒和物のいずれかの化合物を含有してなることを特徴とするアレルギー性眼疾患治療剤、特に好ましくはアレルギー性結膜炎治療剤に存する。

【0008】

【発明の実施の形態】以下に本発明を詳細に説明する。

本発明のアレルギー性眼疾患治療剤は、前記一般式

(I) で表される6-フェニルテトラヒドロ-1, 3-オキサジノン-2-オン誘導体、その光学異性体もしくはそれらの薬理學上許容される塩、又はこれらの水和物もしくは溶媒和物のいずれかの化合物を含有するものである。

【0009】前記一般式(I)の化合物の R_1 としては、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖又は分岐鎖アルキル基(メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、1, 1-ジメチルプロピル、*n*-ヘキシル、1-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、2-エチルブチル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル等)が挙げられ、これらは置換基(ハロゲン原子；水酸基；ニトロ基；シアノ基；アミノ基；カルボキシ基；フェニル、トリル、ナフチルなどのアリール基；ピリジル、チアゾリル、チエニル、フリル、キノリル等の芳香族複素環基；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のシクロアルキル基；ハロアルキル基；カルバモイル基；アルコキシ基；アルキルカルボニル基等)を有していてもよい。

【0010】置換基を有する $C_1 \sim C_8$ のアルキル基の具体例としては、例えばシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、1-メチルシクロプロピルメチル、1-フェニルシクロプロピルメチル、ベンジル、フェネチル、4-フルオロフェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ピリジル)エチル、2-(4-メチル-5-チアゾリル)エチル、2-(ベンジルオキシ)エチル、2-(フェネチルオキシ)エチル、2-(メトキシ)エチル、3-(メトキシ)プロピル、4-(メトキシ)ブチル、2-(エトキシ)エチル、3-(エトキシ)プロピル、2-(ブトキシ)エチル、2-

(シクロプロピルメチルオキシ)エチル、2-(シクロペンチルオキシ)エチル、2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル、3-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)プロピル等が挙げられる。

【0011】また、 R_1 としては、 $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基(シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等)が挙げられ、これらは置換基(アルキル基；ハロゲン原子；水酸基；ニトロ基；シアノ基；アミノ基；カルボキシ基；フェニル、トリル、ナフチル等のアリール基；ピリジル、チアゾリル、チエニル、フリル、キノリル等の芳香族複素環基；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のシクロアルキル基；ハロアルキル基；カルバモイル基；アルコキシ基；アルキルカルボニル基等)を有していてもよい。置換基を有する $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基としては、例えば4-フェニルシクロヘキシル、1-メチルシクロペンチル、3-メチルシクロペンチル等が挙げられる。

【0012】また、 R_1 としては、複素環基(ピリジル、チアゾリル、フリル、チエニル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル等)が挙げられ、これらは置換基(アルキル基；ハロゲン原子；水酸基；ニトロ基；シアノ基；アミノ基；カルボキシ基；フェニル、トリル、ナフチル等のアリール基；ピリジル、チアゾリル、チエニル、フリル、キノリル等の芳香族複素環基；ベンジル、フェネチル、1-ナフチルメチル等のアリールアルキル基；ピリジルアルキル基；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のシクロアルキル基；ハロアルキル基；カルバモイル基；アルコキシ基；アルキルカルボニル基等)を有していてもよく、置換基を有する複素環基としては、例えば1-ベンジル-4-ピペリジニル、2-ニトロピリジル、3-テトラヒドロフリル等が挙げられる。更に R_1 としてはインダニル基が挙げられる。

【0013】 R_1 として好ましくは、 $C_1 \sim C_8$ のアルキル基、置換基としてフェニル基又はシクロアルキル基を有する $C_1 \sim C_8$ のアルキル基、 $C_4 \sim C_8$ のシクロアルキル基もしくはインダニル基が挙げられ、更に好ましくはシクロペンチル基、シクロプロピルメチル基、2-メチルプロピル基、又は2-インダニル基が挙げられる。前記一般式(I)の化合物の R_2 としては、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖又は分岐鎖アルキル基(メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル等)が挙げられ、好ましくはメチル又はエチルが挙げられ、更に好ましくはメチルが挙げられる。

【0014】前記一般式(I)の化合物の R_3 としては、水素原子、 $C_1 \sim C_5$ の直鎖又は分岐鎖アルキル基(メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル等)が挙げられる。この $C_1 \sim C_5$ の直鎖又は分岐鎖ア

10

20

30

40

50

ルキル基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、ハロゲン原子を置換基として有していてもよいアリール基（フェニル、トリル、ナフチル等）；ハロゲン原子を置換基として有していてもよい、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有する芳香族複素環基（ピリジル、チアゾリル、フリル、チエニル、インドリル等）；又はアルコキシカルボニル基等が挙げられる。

【0015】 R_3 の置換基を有する $C_1 \sim C_5$ のアルキル基の具体例としては、例えばエトキシカルボニルメチル、ベンジル、4-ブロモベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、ピリジルメチル、フリルメチル、チアゾリルメチル、2-キノリルメチル、1-ナフチルメチル、2-インドリルメチル等が挙げられる。また、 R_3 としては、 $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基（シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等）が挙げられ、これらは置換基を有していても良い。また、 R_3 としては、アリール基（フェニル、トリル、ナフチル等）が挙げられ、これらは置換基を有していても良い。また、 R_3 としては、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有する芳香族複素環基（ピリジル、チアゾリル、フリル、チエニル、キノリル等）が挙げられ、これらは置換基を有していても良い。更に R_3 としては、アシル基（ホルミル、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル、2-ナフトイル、3-フロイル、2-テノイル、ニコチノイル、イソニコチノイル等）が挙げられる。

【0016】R₃として好ましくは、水素原子、C₁～C₃のアルキル基、アリール基、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有する芳香族複素環基、又は置換基として酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有する芳香族複素環基を有するC₁～C₂のアルキル基が挙げられ、更に好ましくは水素原子、メチル、エチル、ベンジル、2-ピリジルメチル又は4-ピリジルメチルが挙げられる。

【0017】前記一般式（I）の化合物のR₄としては、水素原子、C₁～C₆の直鎖又は分岐鎖アルキル基（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）が挙げられ、これらは置換基を有していても良い。また、R₄としては、置換基を有していてもよいアリール基（フェニル、トリル、ナフチル、4-メチルフェニル、4-クロロフェニル等）が挙げらる。更にR₄としては、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有する芳香族複素環基（ピリジル、チアゾリル、チエニル、フリル等）が挙げられ、これらは置換基を有していても良い。R₄として好ましくは、水素原子、メチル、エチル、フェニル又はピ

リジルが挙げられ、更に好ましくは水素原子、メチル基が挙げられる。

【0018】前記一般式(I)の化合物のR₅及びR₆としては、それぞれ独立して水素原子、C₁～C₆の直鎖又は分岐鎖アルキル基(メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、アリール基(フェニル、ナフチル等)、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有する芳香族複素環基(ピリジル、チアゾリル、チエニル、フリル等)が挙げられる。更にR₅及びR₆のC₁～C₆のアルキル基は、それぞれ独立して置換基(ハロゲン原子;水酸基;シアノ基;アミノ基;カルボキシル基;シクロアルキル基;ハロアルキル基;カルバモイル基;アルコキシ基;アルキルカルボニル基;フェニル、トリル、ナフチル、4-メチルフェニル、4-クロロフェニル等のアリール基;ピリジル、チアゾリル、チエニル、フリル等の芳香族複素環基等)を有していてもよい。

【0019】更に、R₅及びR₆のアリール基及び芳香族複素環基はそれぞれ独立して置換基（ハロゲン原子；水酸基；シアノ基；アミノ基；カルボキシ基；アルキル基；シクロアルキル基；ハロアルキル基；カルバモイル基；アルコキシ基；アルキルカルボニル基等）を有していてもよい。R₅及びR₆として好ましくは、水素原子、メチル基、又はフェニル基が挙げられ、更に好ましくは水素原子、メチル基が挙げられる。

【0020】前記一般式（I）で表される化合物の具体例として、6-（3，4-ジメトキシフェニル）-3，4，5，6-テトラヒドロ-2H-1，3-オキサジン-2-オン、6-（3，4-ジメトキシフェニル）-3-メチル-3，4，5，6-テトラヒドロ-2H-1，3-オキサジン-2-オン、3-ベンジル-6-（3，4-ジメトキシフェニル）-3，4，5，6-テトラヒドロ-2H-1，3-オキサジン-2-オン、6-（3，4-ジメトキシフェニル）-6-メチル-3，4，5，6-テトラヒドロ-2H-1，3-オキサジン-2-オン、6-（3，4-ジメトキシフェニル）-6-（2-シアゾリル）-3，4，5，6-テトラヒドロ-2H-1，3-オキサジン-2-オン、6-（3-ブトキシ-4-メトキシフェニル）-3，4，5，6-テトラヒドロ-2H-1，3-オキサジン-2-オン、6-（3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシフェニル）-3，4，5，6-テトラヒドロ-2H-1，3-オキサジン-2-オン、6-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）-3，4，5，6-テトラヒドロ-2H-1，3-オキサジン-2-オン、6-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）-6-メチル-3，4，5，6-テトラヒドロ-2H-1，3-オキサジン-2-オン、6-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）

ル) - 6-フェニル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、

【0021】 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 3-(4-プロモベンジル)-6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(2-キノリルメチル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、

6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(1-ナフチルメチル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(4-ピリジルメチル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(2-ナフチルメチル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(2-ピリジルメチル)-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 3-ブチル-6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 3-ベンゾイル-6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(エトキシカルボニルメチル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、

【0022】 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(3-ピリジルメチル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3, 6-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-メチル-3-(4-ピリジルメチル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-エチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-エチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-(2-チエニル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6-ブチル-

6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-(2-チアゾリル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-[2-(1-ピペリジル)エチル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-[2-(4-モルホリノ)エチル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、

【0023】 3-(1-アセチル-3-メチル-2-インドリルメチル)-6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(2-フリルメチル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-(3-ピリジル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(2-ピラジニルメチル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(2-チエニルメチル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル)-3-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6-[4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]-6-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル)-6-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、

【0024】 3, 6-ジメチル-6-[4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 3, 6-ジメチル-6-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1,

3-オキサジン-2-オン、6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-6-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-[4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-[4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、3,6-ジメチル-6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、

【0025】6-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3,6-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル)-6-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル)-3,6-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-[4-メトキシ-3-[2-(2-ピリジル)エトキシ]フェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-[4-メトキシ-3-[(1-フェニルシクロプロピル)メチルオキシ]フェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-[4-メトキシ-3-[(1-フェニルシクロプロピル)メチルオキシ]フェニル]-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-[3-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-[3-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-[3-[3-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)プロポキシ]-4-メトキシフェ

ニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、

【0026】6-(3-シクロブチルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-(3-シクロブチルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-[4-メトキシ-3-[(1-メチルシクロプロピル)メチルオキシ]フェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-[4-メトキシ-3-[(1-メチルシクロプロピル)メチルオキシ]フェニル]-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-[4-メトキシ-3-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-[4-メトキシ-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]フェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-[4-メトキシ-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]フェニル]-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-[3-(2-エチルブトキシ)-4-メトキシフェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-[3-(2-エチルブトキシ)-4-メトキシフェニル]-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、

【0027】3-エチル-6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-[4-メトキシ-3-[2-(4-メチル-5-チアゾリル)エトキシ]フェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-[4-メトキシ-3-[2-(4-メチル-5-チアゾリル)エトキシ]フェニル]-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-[3-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]-4-メトキシフェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-[3-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]-4-メトキシフェニル]-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-(3-シクロペンチルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-(3-シクロペンチルメチルオキシ-4-メトキシフ

フェニル) - 3-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6- [4-メトキシ-3- (cis-4-フェニルシクロヘキシルオキシ) フェニル] - 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6- [4-メトキシ-3- (trans-4-フェニルシクロヘキシルオキシ) フェニル] - 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6- [4-メトキシ-3- (trans-4-フェニルシクロヘキシルオキシ) フェニル] - 3-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、

【0028】 6- [4-メトキシ-3- (1-メチルシクロペンチルオキシ) フェニル] - 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6- [4-メトキシ-3- (2-メチルプロポキシ) フェニル] - 6-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 3, 6-ジメチル-6- [4-メトキシ-3- (2-メチルプロポキシ) フェニル] - 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6- [3- (2-ベンジルオキシエトキシ) - 4-メトキシフェニル] - 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6- [3- (2-ベンジルオキシエトキシ) - 4-メトキシフェニル] - 3-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6- (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) - 5, 5-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6- (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) - 3, 5, 5-トリメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 5, 5-ジメチル-6- [3- (2-インダニルオキシ) - 4-メトキシフェニル] - 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6- [3- (2-インダニルオキシ) - 4-メトキシフェニル] - 3, 5, 5-トリメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 6- [3- (1-ベンジル-4-ピペリジルオキシ) - 4-メトキシフェニル] - 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、

【0029】 6- [3- [2- (シクロプロピルメチルオキシ) エトキシ] - 4-メトキシフェニル] - 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 (5RS, 6SR) - 6- (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) - 5-フェニル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 (5RS, 6RS) - 6- (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) - 5-フェニル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-

1, 3-オキサジン-2-オン、 6- [3- (3-テトラヒドロフリルオキシ) - 4-メトキシフェニル] - 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 (-)-6- [3- (2-インダニルオキシ) - 4-メトキシフェニル] - 6-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン、 (+)-6- [3- (2-インダニルオキシ) - 4-メトキシフェニル] - 6-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-2-オン等が挙げられる。

【0030】 前記一般式 (I) で表される6-フェニルテトラヒドロ-1, 3-オキサジン-2-オン誘導体は、WO98/04534号公報に記載の方法により製造される。更に、前記一般式 (I) で表される6-フェニルテトラヒドロ-1, 3-オキサジン-2-オン誘導体は、不斉炭素原子を有して光学異性体が存在するものもある。これら光学活性的に純粋な化合物は、上記公報に記載の方法により製造されるラセミ体を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて二種類の光学活性体に分割することによって得られる。また、得られた光学活性体を必要に応じて各種溶媒により再結晶を行うことにより、更に高純度の光学活性体を得ることができる。これら光学異性体も本発明におけるアレルギー性眼疾患治療剤の含有物に含まれる。

【0031】 また、前記一般式 (I) の化合物及びその光学異性体の塩も本発明におけるアレルギー性眼疾患治療剤の含有物に含まれる。それらの塩としては、薬理学的に許容され得る塩が好ましく、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、及びシュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。さらに、本発明におけるアレルギー性眼疾患治療剤の含有成分には、前記一般式 (I) の化合物、その光学異性体又はそれらの塩の水和物又は溶媒和物も含まれる。溶媒和物の溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、酢酸エチル、クロロホルム等が挙げられる。

【0032】 本発明のアレルギー性眼疾患治療剤は、前記一般式 (I) で表される6-フェニルテトラヒドロ-1, 3-オキサジン-2-オン誘導体、その光学異性体又はそれらの薬理学上許容される塩あるいはこれらの水和水和物又は溶媒和物を単独又は薬学的に可能とされる担体と混合し、適当な投与単位形態に調製することにより製造することができる。その組成は、化合物の溶解度、化学的性質、投与経路、投与計画等によって決定される。投与形態の例としては、局所投与の場合には点眼剤、眼軟膏剤等を、また、全身投与の場合には錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、液剤、注射剤などを挙げることができる。特に本発明のアレルギー性眼疾患治療剤は点眼剤

の形態として用いることが好ましい。

【0033】本発明のアレルギー性眼疾患治療剤は、前記一般式(1)で表される6-フェニルテトラヒドロ-1, 3-オキサジノン-2-オン誘導体、その光学異性体、もしくはそれらの薬理学的許容される塩、又はこれらの水和物もしくは溶媒和物と、薬学的に可能とされる担体とを用いて、当業者既知の方法により製造される。更に、所望又は必要ならば、適当な結合剤、潤滑剤、崩壊剤、保存剤、緩衝剤、増粘剤、溶解補助剤、キレート剤、安定化剤、pH調整剤、等張化剤のような製剤化の際に通常用いられる各種添加剤を添加してもよい。

【0034】例えば、経口剤の場合には乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ショ糖、ソルビトール、エリスリトールなどの賦形剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロースなどの崩壊剤、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、硬化油などの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ゼラチン、アラビアゴムなどの湿潤剤、その他必要に応じて界面活性剤、矯味剤などを使用して所望の投与剤型に調製することができる。

【0035】また、非経口剤の場合には、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、寒天、トラガントガムなどの希釈剤を用いて、必要に応じて溶解補助剤(ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエチレングリコール、ポリソルベート80、ポリオキシエチレンモノステアレート等)、保存剤(クロロブタノール、デヒドロ酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化セチルピリジニウム、フェネチルアルコール、パラオキシ安息香酸エステル類、塩化ベゼトニウム等)、緩衝剤(ホウ酸緩衝剤、リン酸塩緩衝剤、炭酸塩緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、クエン酸緩衝剤等)、安定化剤(エデト酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム等)、pH調整剤(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸、クエン酸、リン酸等)、等張化剤(塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン、多価アルコール、ソルビトール、マンニトール、グルコース等)、無痛化剤などを使用することができる。眼軟膏剤の場合には、通常使用されている基剤(眼科用白色ワセリン、プラスチックベース、プロペト等)を使用でき、添加剤としては、流動パラフィンなどが挙げられる。

【0036】本発明で用いられる前記一般式(1)の化合物は、点眼剤の場合には、通常0.01~3.0w/v%の濃度で使用され、眼軟膏剤の場合には、通常0.01~10.0w/v%の濃度で使用される。また、全身投与用の製剤として用いられる場合には、その投与量は経口投与で、一般に1日量0.01~1000mgであり、好ましくは0.01~100mgであるが、投与

量は、年齢、病状、症状、同時投与の有無等により適宜増減することが更に好ましい。

【0037】本発明のアレルギー性眼疾患治療剤の用法・用量は、年齢、病状、症状等により変動するが、点眼剤の場合、通常1日に1~6回、1回に1~2滴を点眼する。眼軟膏の場合、通常1日に1~2回、結膜嚢内に適量を塗布する。経口投与の場合、1日に1~数回に分けて服用する。また、注射剤の場合、1日に1~数回に分けて投与される。

【0038】

【実施例】以下に実施例及び試験例を示し、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例及び試験例に限定されるものではない。

【0039】<参考例1>

光学異性体の製造方法

WO98/04534号公報に記載の方法により製造されたラセミ体(±)-6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-6-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジノン-2-オン7.0gを変性エタノール7.0Lに溶解した後、約3.0gのサンプル溶液をカラムに注入し、下記の条件でHPLCを行った。

カラム: CHIRALPAK AS(10cm φ x 50cm)

溶媒: 変性エタノール

流量: 100mL/分

第1ピーク及び第2ピークそれぞれの分画液を減圧濃縮し、得られた油状の残渣にエタノール及びn-ヘキサンを添加後、再び減圧濃縮し、粉末状の光学活性体を得た。以上のような操作を繰り返すことにより(±)-体7.0gより二種類の光学活性体、(-)-体3.1.5g、(+)-体2.9.6gを得た。尚、構造については、光学分割前のラセミ体の¹H-NMRと比較することにより確認した。

【0040】(-)-体: 保持時間50~62分、カラム温度40℃

$[\alpha]_D^{20}$ -6.8° (c=1.00, MeOH)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.68 (3H, s)、2.14 (1H, ddd, J=14.0, 10.6, 5.6 Hz)、2.30 (1H, dd, J=14.0, 3.9, 3.9 Hz)、3.06 (1H, ddd, J=10.6, 10.6, 4.8 Hz)、3.20 (1H, dd, J=16.7, 3.9 Hz)、3.22 (1H, dd, J=16.7, 3.9 Hz)、3.25-3.30 (1H, m)、3.36 (1H, dd, J=16.7, 6.6 Hz)、3.37 (1H, dd, J=16.7, 6.6 Hz)、3.81 (3H, s)、5.21 (1H, dddd, J=6.6, 6.6, 3.9, 3.9 Hz)、6.13 (1H, broad)、6.86 (1H, d, J=8.3 Hz)、6.90 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz)、6.95 (1H, d, J=2.2 Hz)、7.15-7.19 (2H, m)、7.21-7.23 (2H, m)

(+)-体: 保持時間69~88分、カラム温度40℃

$[\alpha]_D^{20}$ +6.8° (c=1.00, MeOH)

【0041】(±)-体の¹H-NMR (CDCl₃) δ (pp

m) :

1.66 (3H, s)、2.11 (1H, ddd, J=13.9, 10.3, 5.4Hz)、2.27 (1H, ddd, J=13.9, 4.2, 4.2Hz)、3.00-3.07 (1H, m)、3.20 (1H, dd, J=16.6, 3.7Hz)、3.22 (1H, dd, J=16.6, 3.7Hz)、3.22-3.29 (1H, m)、3.36 (2H, dd, J=16.6, 6.6Hz)、3.80 (3H, s)、5.21 (1H, dddd, J=6.6, 6.6, 3.7, 3.7Hz)、6.13 (1H, broad)、6.86 (1H, d, J=8.3Hz)、6.90 (1H, dd, J=8.3, 2.2Hz)、6.95 (1H, d, J=2.2Hz)、7.14-7.18 (2H, m)、7.19-7.23 (2H, m)

【0042】＜実施例1＞

点眼剤の製造

滅菌精製水にメチルセルロース0.3g、塩化ベンザルコニウム液を微量、リン酸二水素ナトリウム0.2g、水酸化ナトリウム適量を加え、溶解後、除塵・除菌ろ過を行った。この液に無塵・無菌の6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジノン-2-オン0.5gを懸濁させ、滅菌精製水を加えて全量を100mLとした。得られた懸濁液を洗浄・乾燥・滅菌した点眼容器に一定容量充填し、ノズル、キャップを施し、点眼剤を製造した。

【0043】＜実施例2＞

眼軟膏剤の製造

6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジノン-2-オン0.5g、精製ラノリン10.0g、眼科用白色ワセリン80.0g及び流*

$$\text{抑制率 (\%)} = 100 - \frac{(\text{被験物質群} - \text{無処置群})}{(\text{コントロール群} - \text{無処置群})} \times 100$$

【0046】表1に、被験物質として6-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジノン-2-オン(化合物1)、6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-6-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジノン-2-オン(化合物2)、6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジノン-2-オン(化合物3)、6-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジノン-2-オン(化合物4)、(-)-6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-6-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジノン-2-オン(化合物5)、(+)-6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-6-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジノン-2-オン(化合物6)を用いた際の結果を示した。

【0047】

【表1】

*動パラフィン0.5gをとり、眼科軟膏の製法に従って調製し、更に眼科用白色ワセリンを加えて調製することにより眼軟膏剤100gを製造した。

【0044】＜試験例1＞

アレルギー性結膜炎モデルに対する改善作用

実験にはウイスター系のラット(日本クレア)を使用した。ラットに卵白アルブミン(OA、シグマ社製)100μgと10mg水酸化アルミニウム(Alum、PIERCE社製)を1mLの生理食塩液に懸濁し、腹腔内投与することによって感作した。アレルギー性結膜炎は、感作日から3週目以降のラットを用い、生理食塩液で30mg/mLの濃度に調製したOAを10μL点眼することによって惹起した。薬物は、1.0%(w/v)の濃度で生理食塩液に懸濁し、OAで結膜炎を惹起する10分前に点眼した(陽性対照薬としてジフェンヒドラミンを0.3%(w/v)の濃度で生理食塩液に懸濁し、OAで結膜炎を惹起する10分前に点眼した)。薬物の効果は、OA点眼後から20分間に観察された、後肢で眼瞼を引っ掻く仕草(Itch-Scratch response: 痒みの指標と考えられる)の回数を測定し、下記式より痒みの抑制率を求めた。

コントロール群: 予め感作したラットにOAで結膜炎を惹起する10分前に生理食塩水を点眼した。

無処置群: 感作していないラットに生理食塩水を点眼した。

【0045】計算式:

【数1】

ル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジノン-2-オン(化合物4)、(-)-6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-6-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジノン-2-オン(化合物5)、(+)-6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-6-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジノン-2-オン(化合物6)を用いた際の結果を示した。

アレルギー性結膜炎モデルに対する改善作用

被験物質	例数	抑制率 (%)
化合物 1	4	77.2
化合物 2	5	60.0
化合物 3	5	94.2
化合物 4	5	51.9
化合物 5	5	71.4
化合物 6	5	57.1
ジフェンヒドラミン	5	64.6

【0048】この結果、上記の化合物1～6の1.0%の点眼では、陽性対照薬であるジフェンヒドラミンと同等もしくはそれ以上のItch-Scratch responseの抑制効果が見られ、アレルギー性結膜炎モデルで発現する浮腫及び目のかゆみが抑制されているものと考えられた。また、生理食塩液を点眼した無処置群では浮腫は認められず、Itch-Scratch Response が4例中1例で1回認められた。これは点眼による物理的な刺激によって誘発されたものと考えられる。OAを点眼したコントロール群では、全例に軽度ないし中程度の浮腫及びItch-Scratch*

* responseが認められ、急性のアレルギー性結膜炎が惹起されたものと考えられた。

【0049】

【発明の効果】本発明のアレルギー性眼疾患治療剤は、既存のアレルギー性眼疾患治療剤とは異なる作用（PDE IV阻害作用）を有する化合物により、アレルギー性結膜炎に対して良好な改善効果を発現するため、新しいタイプのアレルギー性眼疾患治療剤として極めて有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F I

タームコード (参考)

C 0 7 D 265/04

C 0 7 D 265/04

265/10

265/10

// C 0 7 M 7:00

C 0 7 M 7:00

(72)発明者 稲 真嗣

埼玉県さいたま市北袋町1丁目346番地
日研化学株式会社大宮研究所内

F ターム(参考) 4C056 AA02 AB01 AC02 AD01 AE02

AF04 DA03 DA05 DB04 DC01

4C076 AA12 BB24 CC03 CC10

4C086 AA01 AA02 BC72 MA01 MA04

MA17 NA14 ZA33 ZB13